VERHALTEN DER CORTISOL- UND PROGESTERON-KONZENTRATIONEN IM SERUM SCHWANGERER UNTER DER BEHANDLUNG MIT FENOTEROL

Armin Dietrich

1981

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. J. Zander

VERHALTEN DER CORTISOL- UND PROGESTERON-KONZENTRATIONEN IM SERUM SCHWANGERER UNTER DER BEHANDLUNG MIT FENOTEROL

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximiliansuniversität zu München

vorgelegt von
Armin Dietrich
aus
Grassau

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. R. Goebel
Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander
Dekan: Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.81

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODEN	4
I. Untersuchungsgut	4
II. Material und Methode der radioimmunologischen Bestimmung von Cortisol im Serum	5
1. Antiserumlösung	5
2. ^{3}H-Hydrocortison-Standardlösung	5
3. Unmarkierte Hydrocortison-Stammlösung	5
4. Essigsäurepufferlösung	5
5. Probenaufbereitung	5
6. Dextran-Kohle-Suspension	6
7. Gestripptes Serum	6
8. Herstellen der Hydrocortison-Eichlösungen	6
9. Radioimmunologische Methode	6
10. Szintillationszählung	8
11. Bindungskapazität des Antikörpers	8
12. Interne Qualitätskontrolle	8
13. Rechnerische Auswertung der bei der Durchführung der Assays ermittelten Daten	9
14. Ersatz von Absolutwerten durch Prozentangabe	9
III. Material und Methode der radioimmunologischen Bestimmung von Progesteron im Serum	10
1. Antiserumlösung	10
2. ^{3}H-Progesteron-Standardlösung	10
3. Unmarkierte Progesteron-Stammlösung	10
4. Phosphatpuffer mit Albuminzusatz	10
5. Probenaufbereitung	11
6. Dextran-Kohle-Suspension	11
7. Herstellen der Progesteron-Eichlösungen	11
8. Radioimmunologische Methode	11
9. Szintillationszählung	12
10. Bindungskapazität des Antikörpers	12
11. Interne Qualitätskontrolle	13
12. Rechnerische Auswertung der bei der Durchführung der Assays ermittelten Daten	13

Seite

13. Ersatz von Absolutwerten durch Prozentangabe 13
C. ERGEBNISTEIL 14
I. Exemplarische Standardkurve für die Messung von Cortisol im Serum 14
II. Präzision der Meßverfahren 15
III. Meßergebnisse Cortisol 16
IV. Exemplarische Standardkurve für die Messung von Progesteron im Serum 22
V. Präzision der Meßverfahren 23
VI. Meßergebnisse Progesteron 24
D. DISKUSSION 26
I. Cortisol 26
II. Progesteron 33
E. ZUSAMMENFASSUNG 36
F. LITERATURVERZEICHNIS 37

A. EINLEITUNG

Auf der Suche nach einem wirkungsvollen Wehenhemmer sind bereits zahlreiche Substanzen zum Einsatz gekommen, Narkotika wie Halothan und Äther (98), Opiumalkaloide, Äthanol in oraler und intravenöser Applikationsform (35), Progesteron in hoher Dosierung (17, 18, 19, 60, 69, 78), Psychopharmaka vom Typ der Diazepoxydderivate und Diazepam (62) sowie Prostaglandinantagonisten (66, 100). Die genannten Stoffe hatten zweifelsohne den Nachteil, daß ihre Wirksamkeit entweder zu schwach bzw. generell fraglich blieb oder die Belastung des Gesamtorganismus in keinem vertretbaren Verhältnis zum therapeutischen Erfolg stand (60, 69, 98, 99).
Im Jahre 1967 wurde von Horn und Kubli (124) erstmals die intrauterine Reanimation eines Feten unter konservativer Therapie dokumentiert als Alternative zu der sonst üblichen Notfallsectio. Die Behandlung der Schwangeren bestand in einer maximalen Beckenhochlagerung. Zwei Jahre später stellte Caldeyro-Barcia zum ersten Male einzelne Fälle akuter fetaler Notsituationen dar, die nach der Applikation des Betamimetikums Orciprenalin innerhalb von 1 - 2 Stunden behoben werden konnten (14, 124). Die grundsätzliche Forderung nach einer konservativ abwartenden, die Schwangerschaft verlängernden Therapie beruht auf der Erfahrung, daß sich die Anpassungsfähigkeit des Neugeborenen an die extrauterinen Verhältnisse mit zunehmender Tragzeit verbessert (13, 50, 51, 52, 53, 64, 125). Bei einem Anteil der Frühgeborenen an der perinatalen Gesamtmortalität von 60 - 70 % (10, 49, 52, 53, 64) ist eine wesentliche Senkung der Kindersterblichkeit in erster Linie über eine Reduzierung der Frühgeburtlichkeit zu erreichen. Beachtliche Schritte in dieser Richtung sind im letzten Jahrzehnt neben einer früheren und gezielteren Erfassung von Risikoschwangerschaften und einer Intensivierung der präpartalen Reifediagnostik (16, 42, 64) vor allem den Therapieerfolgen durch Induktion der Surfactantbildung mit Glucocorticoiden (63, 64, 122) und der Tokolyse mit Betamimetika zu verdanken (14, 27, 34, 36, 37, 64, 73, 74, 75, 129, 144).

In der Schwangerschaft kommt dem Uterus die Aufgabe zu, der wachsenden Frucht ein optimales Entwicklungsmilieu zu bieten. Das Myometrium unterliegt dabei selbst einem komplizierten Sicherungssystem, in dem die wehenhemmenden Faktoren unter physiologischen Bedingungen die geburtsinduzierenden überwiegen. Bereits 1959 wußte man, daß die Höhe des Membranpotentials an der Uterusmuskelzelle - entscheidend für den Antagonismus Kontraktion - Erschlaffung - von der Höhe der Serum-östrogen- und Progesteronkonzentrationen mitbestimmt wird (17, 18, 19, 20, 59, 61, 78). Eine besondere Stellung bei der Erregungsübertragung von zentralnervösen übergeordneten Regelzentren auf den Uterus kommt dem System der betaadrenergen Erregungsblocker zu (63). Nach der Rezeptorentheorie von Alquist und Dale (2) erfolgt die Erregungsübertragung von den sympathischen Nervenendigung des vegetativen Nervensystems durch Transmittersubstanzen auf die sogenannten Alpha- und Betarezeptoren, die bis heute noch theoretische Modellvorstellungen sind. Durch das Betamimetikum Fenoterol wird ähnlich wie im klassischen Versuch durch Adrenalin (2) eine Erschlaffung der glatten Muskelfaser am Erfolgsorgan Uterus beobachtet, die ihre klinisch-praktische Bedeutung in der Tokolyse erfährt.

Ausgehend von der Beobachtung, daß so unterschiedliche Substanzen wie endogen verfügbares Progesteron und Pharmaka aus der Gruppe der Betastimulatoren identische Wirkungen am Myometrium des graviden Uterus erzielen, beschäftigte sich vorliegende Arbeit mit der Frage, ob und wenn ja, in welcher Form die materen Progesteronspiegel durch die Tokolysebehandlung mit Fenoterol beeinflußt werden. Während den Gestagenen seit jeher eine schwangerschaftserhaltende Funktion zuerkannt wurde (7, 17, 18, 19, 61, 78), besteht über die Rolle anderer Hormone, die im Laufe der Gravidität in erhöhtem Maße gebildet werden, noch weitgehend Unklarheit. So ist es beispielsweise möglich, über die Messung der mütterlichen Östriolausscheidung die Funktionsfähigkeit der fetoplazentaren Einheit und darüber hinaus die Intaktheit einer Gravidität zu beurteilen (22, 25, 43, 44, 45, 46, 47, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 102), obwohl über die Bedeutung einer bis zum Geburtstermin in exzessivem Maße

zu beobachtenden Steigerung der Östrogensyntheserate keine klaren Vorstellungen bestehen (31, 33, 95, 119, 130, 133, 138). Für den Bereich der Glucocorticoide konnte von mehreren Autoren mit zunehmender Schwangerschaftsdauer ein kontinuierlicher Anstieg des Plasmacortisols nachgewiesen werden (49, 56, 111), der zum Teil für die Induktion der Surfactantbildung in der fetalen Lunge (11, 21, 49, 72, 89, 90, 122, 128) verantwortlich gemacht wird, zum Teil für das Ingangkommen des Geburtsmechanismus (56, 87, 105, 106, 108, 111). Da im Rahmen vorliegender Arbeit neben dem Verhalten der maternen Progesteronspiegel der Verlauf der Serumcortisolkonzentrationen in Abhängigkeit von der Fenoterolgabe Gegenstand intensiver Untersuchungen war, hat die Diskussion der Ergebnisse den beiden letztgenannten Mechanismen Rechnung zu tragen.

B. MATERIAL UND METHODEN

I. Untersuchungsgut

Im Serum von insgesamt 35 Schwangeren, die zwischen Juli 75 und Dezember 76 in der I. Universitäts-Frauenklinik München wegen einer Zervixinsuffizienz oder wegen Frühgeburtsbestrebungen mit Fenoterol stationär behandelt wurden, wurden die Konzentrationen von Progesteron und Hydrocortison radioimmunologisch bestimmt. Die Blutabnahmen erfolgten unmittelbar vor Infusionsbeginn zwischen 9.45 Uhr vormittags und 22.00 Uhr abends und jeweils 30, 60, 90, 120, 180 und 240 Minuten danach. Bei 32 Schwangeren wurde die Behandlung zwischen 12.00 Uhr und 20.00 Uhr aufgenommen, bei den übrigen 3 jeweils um 9.45 Uhr, 20.30 Uhr und 22.00 Uhr. Soweit möglich wurden nach 24, 48 und 72 Stunden und nach einer Woche Blutproben entnommen. Die Dosierung von Fenoterol betrug bei 29 Patientinnen 0,4 /ug/min, bei 3 0,8 /ug/min. Von 3 weiteren Schwangeren wurde die eine von vorneherein mit 0,6 /ug/min behandelt, die zweite mit 1,2 /ug/min und die dritte mit 1,6 /ug/min. Die erfaßten Patientinnen im Alter von 18 bis 47 Jahren befanden sich in der 20. bis 35. Schwangerschaftswoche. Die gesammelten Blutproben wurden jeweils im Anschluß an die Gerinnung zentrifugiert, das Serum nach dem Dekantieren bei - 20° C bis zum Gebrauch aufbewahrt.

II. Material und Methode der radioimmunologischen Bestimmung von Cortisol im Serum

1. Antiserumlösung

Antiserum gegen Hydrocortison wurde gewonnen durch Immunisierung von Kaninchen mit Cortisol - C3-BSA-Konjugat als Antigen. Der zu 5 % in Phosphatpuffer pH 7,2 gelöste Antikörper wird mit Essigsäurepuffer pH 3,9 auf 0,3 % weiterverdünnt.

2. ^{3}H-Hydrocortison-Standardlösung

^{3}H-Cortisol (1,2,6,7 - ^{3}H (N)) mit einer spezifischen Aktivität von 80,6 Ci/mmol wurde von NEN, Boston, Mass., USA, bezogen und gelöst in Benzol/Äthanol (90:10),im Kühlschrank bei + 4 ° C aufbewahrt. Arbeitslösungen (angestrebte Aktivität 15000 cpm/0,2 ml) erhält man durch Eindampfen eines bestimmten Volumens der Stammlösung mit Stickstoff und Lösen des Rückstandes in Essigsäurepuffer pH 3,9.

3. Unmarkierte Hydrocortison-Stammlösung

Das von der Firma Merck, Darmstadt, BRD, gelieferte Hydrocortison (11 ß, 17 a, 21 Trihydropregnen (4) dion (3,20)) liegt in einer Konzentration von 10 mg/100 ml Methanol vor. Die Lösung wird bei + 4 ° C im Kühlschrank gelagert.

4. Essigsäurepufferlösung

20 ml konzentrierte Essigsäure 96 % wird mit 5 N (20 %) NaOH (12 ml) auf pH 3,9 auftitriert und mit aqua "pro injectione" (B.Braun, Melsungen, BRD) ad 500 ml aufgefüllt.

5. Probenaufbereitung

Ein Aliquot von 0,05 ml Serum wird mit 0,7 ml aqua dest. versetzt. Aus dieser Verdünnung (1:15) werden für die

Probenbestimmung 0,05 ml in Eppendorf Plastikreaktionsgefäßte Typ Nr. 3810 pipettiert.

6. Dextran-Kohle-Suspension

In 100 ml Phosphatpuffer werden 0,5 g Norit A (Part. Größe 4 - 5 µg, Firma Serva, Heidelberg) und 0,05 g Dextran T 70 gelöst (Pharmacia, Uppsala, Schweden). Die Suspension wird ständig bei 4 ° C gerührt und kommt erst 48 Stunden nach dem Ansetzen zur Verwendung.

7. Gestripptes Serum (=frei von Cortisol)

20 ml Serum aus einem Schwangerenpool (35. - 40. SSW) werden zwei Stunden lang in 0,2 g Kohle gerührt. Die Kohle wird anschließend durch Zentrifugieren vom Überstand getrennt.

8. Herstellen der Eichlösungen

Zur Herstellung einer Eichkurve werden sechs bekannte Konzentrationen an unmarkiertem Hydrocortison benötigt: 50 pg, 100 pg, 200 pg, 500 pg, 1000pg und 2000 pg, jeweils in 0,8 ml Essigsäurepuffer pH 3,9. Ein Aliquot von 0,1 ml der methanolischen Stammlösung (10 mg Hydrocortison/100 ml) wird ad 10 ml mit Methanol aufgefüllt. Nach kräftigem Schütteln werden 0,2 ml davon unter Stickstoff eingedampft, der Rückstand wird mit 20 ml Essigsäurepuffer pH 3,9 aufgenommen. Die entstandene Verdünnung von 1 ng/0,1 ml dient nach 24-stündiger Inkubation bei Zimmertemperatur zum Herstellen der genannten sechs Eichlösungen.

9. Radioimmunologische Methode

Das Bezugssystem für die radioimmunologische Bestimmung von Hydrocortison ist eine Eichkurve, die sich aus sechs bekannten Konzentrationen - 50 pg bis 2000 pg in 0,8 ml Essigsäurepuffer - Leerwert, Bindungs-

kapazität und 100 % Radioaktivität zusammensetzt. Aus den aufbereiteten Proben wird ein Aliquot von je 0,05 ml in Plastikreaktionsgefäße pipettiert, eine entsprechende Menge gestrippten Serums ist für die Lösungen der Eichkurven vorgesehen (sh. Pipettierschema Tab.1).

	Gestr. Serum	Puffer	H^3 - Cortisol	Antikörper	Kohle
100 % - Wert	50 µg	1,0 ml	0,2 ml	-	-
0 - Wert	50 µg	0,9 ml	0,2 ml	-	0,1 ml
Bind. - Kap.	50 µg	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
50 pg (1)	50 µg	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
100 pg (2)	50 µg	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
200 pg (3)	50 µg	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
500 pg (4)	50 µg	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
1000 pg (5)	50 µg	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
2000 pg (6)	50 µg	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml

1, 2, 3, 4, 5, 6 jeweils gelöst in o,8 ml Puffer

Tab. 1 Pipettierschema zur Erstellung einer Eichkurve für radioimmunologische Bestimmung von Cortisol im Serum

Anschließend wird allen Proben 0,8 ml Essigsäurepuffer zugesetzt. Nach dem Pipettieren von 0,2 ml des markierten Hydrocortisons und von 0,1 der spezifischen Anti-Cortisol-C 3 - BSA-Konjugat-Antiserumlösung - das Endvolumen beträgt 1,250 ml und wird bei 100 % und Leerwert durch Puffer ergänzt - werden die Reaktionsgefäße 1 Minute geschüttelt und je eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur und im Eisbad bei 4 ° C inkubiert. Durch Zugabe von 0,1 ml Kohle-Dextran-Suspension wird das freie vom antikörpergebundenen Hydrocortison getrennt. Nach kurzem Schütteln werden die Proben 15 Minuten im Eisbad belassen und anschliessend 2 Minuten zentrifugiert (13000 U/min.). Im Anschluß an das Pipettieren von 1 ml des Überstandes in Szintillationsgläschen kann die Aktivität im Überstand gemessen werden.

10. Szintillationszählung

Für die Szintillationszählung wurden jeder Probe 15 ml einer nach folgender Vorschrift hergestellten Szintillationslösung zugesetzt:
100 g PPO (2,5 Diphenyloxazol) und 1,25 g POPOP (1,4-bis-2- (4-methyl-5-phenyloxazolyl) benzol) werden in 1 l Toluol gelöst. 42 ml dieser Lösung und 117 ml Bio-Solv (BBS 3 von Beckman Instruments GmbH, München, BRD) werden mit 1 l Toluol vermischt. Das Zählen der Proben erfolgte in einem Packard, Modell 2425, für vier Minuten.
PPO und POPOP von W. Zinsser, Frankfurt, BRD.

11. Bindungskapazität

Für den Versuchsansatz sollte der Antikörper so verdünnt werden, daß er im Idealfall 50 % der Aktivität des 100 %-Wertes bindet. Ein Versuchsansatz muß dann wiederholt werden, wenn der Vertrauensbereich der Bindungskapazität von 45 % - 60 % nicht eingehalten werden kann.

12. Interne Qualitätskontrolle

Um die Präzision der Messungen gewährleisten zu können, wurden vor jedem Versuchsansatz nach dem unter II/5 aufgeführten Verfahren Verdünnungen eines Schwangeren-poolserums (35. - 40. SSW) angefertigt, deren Hormongehalt neben den zu messenden Patientenproben radioimmunologisch mitbestimmt wird. Als Maß für die interne Qualitätskontrolle dient der Variationskoeffizient (VK), der ein gesetztes Höchstmaß von 10 % nicht überschreiten darf. Der VK ist das Verhältnis von Standardabweichung s zu Mittelwert $\bar{x}$ in %, eine Normalverteilung vorausgesetzt.

13. Rechnerische Auswertung der bei der Durchführung der Assays ermittelten Daten (die Auswertung erfolgt mit einem RIA-Programm, das für die Wang 2200 B (8 K) mit 2202 Plotter geschrieben wurde)

Zur Erstellung der Standardkurven wird nach Abzug des Leerwertes von den Meßwerten der sechs Standards und der Bindungskapazität als mathematisches Auswertungsverfahren die Lineare Regression nach Logit-Log Transformation (Log (B/Bo x 100/ (100 - B/Bo x 100) - B = gebundene Aktivität, Bo = gebundene Aktivität der Bindungskapazität - gegen Log (Konzentration) ermittelt. Mit den Meßwerten der Proben unbekannten Gehalts wird, nach Abzug des Leerwertes, jeweils ein Faktor eingegeben (Faktor 300 für Cortisol, Faktor 400 für Progesteron), der es gestattet, den Hormongehalt bezogen auf das Volumen von 1 ml Serum zu berechnen. Beim Ausdruck der Ergebnisse fertigt die Schreibmaschine eine Zeichnung der Standardkurve an, die dem Auswertenden auch einen unmittelbaren optischen Eindruck von der Güte der Durchführung der Assays gestattet. Die ausgedruckten Ergebnisse beinhalten zusätzlich Angaben über die mittleren relativen Fehler der Doppelbestimmungen. Die radioimmunologische Bestimmung einer Standard- bzw. Serumprobe wird dann wiederholt, wenn der mittlere relative Fehler die selbstgesetzte Grenze von 10 % überschreitet.

14. Ersatz von Absolutwerten durch Prozentangabe

Zur Gegenüberstellung vergleichbarer Patientenproben war es nötig, die Absolutwerte - ng/ml - durch Prozentwerte zu ersetzen. Dazu wurden sämtliche Meßwerte als prozentuale Abweichung vom Mittelwert angegeben, der sich für jede einzelne Probandin aus einer gleichen Anzahl von Proben errechnet, die in ihrer zeitlichen Aufeinanderfolge allen Schwangeren einer Vergleichsgruppe gemeinsam sind.

III. Material und Methode der radioimmunologischen Bestimmung von Progesteron im Serum

1. Antiserumlösung

Das Anti-Progesteron-C11-Konjugat Antiserum wurde uns vom Institut für Physiologie, Weihenstephan, BRD, zur Verfügung gestellt. Eine 5 %ige Stammlösung in Phosphatpuffer pH 7,2 dient zur Weiterverdünnung mit Albuminphosphatpuffer pH 7,2 zu einer 0,03 %igen Antiserumlösung.

2. ^{3}H-Progesteron Standardlösung

^{3}H-Progesteron (1,2,6,7, ^{3}H (N)) mit einer spezifischen Aktivität von 90 Ci/mmol stammt wie ^{3}H-Hydrocortison von NEN, Boston, Mass., USA. Gelöst in Benzol wird es bei + 4 ° C im Kühlschrank aufgewahrt. Das Herstellen der Arbeitslösung erfolgt durch Pipettieren eines Aliquots aus der Standardlösung, Eindampfen der Benzolphase unter Stickstoff und Aufnahme des Rückstandes in Albuminphosphatpuffer. Die angestrebte Aktivität beträgt 15000 cpm/0,2 ml.

3. Unmarkierte Progesteron-Stammlösung

Unmarkiertes Progesteron, das uns von Sigma Chemical Comp., St. Louis, Missouri, USA geliefert wurde, liegt in einer Konzentration von 10 mg/100 ml Äthanol vor. Die Stammlösung wird im Kühlschrank bei + 4 ° C gelagert.

4. Phosphatpuffer mit Albuminzusatz

8,356 g Na_2HPO_4 (di-Natriumhydrogenphosphat), 2,686 g KH_2PO_4 (Kaliumdihydrogenphosphat) und 0,325 g NaN_3 (Natriumazid) werden in 100 ml aqua "pro injectione" (B. Braun, Melsungen, BRD) gelöst. Den gewünschten Eiweißgehalt erreicht man durch Zusatz von 1 g Rinderserumalbumin (ORHD^{20} No A 934, Behringwerke AG, Mar-

burg, Lahn, BRD).

5. Probenaufbereitung zur Progesteronbestimmung

Ein Aliquot von 0,05 ml Serum jeder Probe wird mit 0,95 ml aqua "pro injectione" vermischt. Die zweimalige, unter konstantem Schütteln erfolgende Progesteronextraktion mit 5 ml Äther dauert jeweils fünf Minuten. In einem Methanol-Trockeneisbad (etwa - 70 ° C) wird die wässrige Phase durch Tiefgefrieren getrennt. Nach dem Dekantieren werden die Extrakte mit Stickstoff bedampft. Der Trockenrückstand wird in 2 ml Albuminphosphatpuffer aufgenommen, die entstandene Progesteron-Pufferlösung 15 Minuten geschüttelt. Für den Versuchsansatz kommen 0,1 ml zur Verwendung.

6. Dextran-Kohle-Suspension

Sh. I/6.

7. Herstellung der Eichlösungen

Aus der Progesteronstammlösung (10 mg/100 ml Äthanol) wird ein Aliquot von 0,2 ml unter Stickstoff eingedampft, der Rückstand mit 10 ml Phosphatpuffer pH 7,2 versetzt. 0,2 ml davon werden ad 20 ml mit Albumin-Phosphatpuffer aufgefüllt. Aus dieser Verdünnung (1 ng/0,1 ml) lassen sich die sechs Eichlösungen herstellen, die einen Bereich von 20 pg/0,8 ml Albumin-Phosphatpuffer bis 1000 pg/0,8 ml erfassen.

8. Radioimmunologische Methode

Den Reaktionsgefäßen, die zur Erstellung der Eichkurve sechs bekannte Konzentrationen von 20 pg bis 1000 pg Progesteron in 0,8 ml Albumin-Phosphatpuffer enthalten, ausschließlich Puffer für die Bestimmung von Bindungskapazität, 100 %- und Leerwert bzw. ein Aliquot von 0,1 ml der aufbereiteten Proben mit

0,7 ml Puffer, werden 0,2 ml ^{3}H-Progesteron und, mit Ausnahme des 100 %- und Leerwertes, 0,1 ml Antiserum zugesetzt (sh. Pipettierschema, Tab. 2).

	Puffer	H^3- Progesteron	Antikörper	Kohle
100 % - Wert	1,0 ml	0,2 ml	–	–
0 - Wert	0,9 ml	0,2 ml	–	0,1 ml
Bind. - Kap.	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
20 pg (1)	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
50 pg (2)	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
100 pg (3)	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
200 pg (4)	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
500 pg (5)	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
1000 pg (6)	0,8 ml	0,2 ml	0,1 ml	0,1 ml
	1, 2, 3, 4, 5, 6 jeweils gelöst in 0,8 ml Puffer			

Tab. 2 Pipettierschema zur Erstellung einer Eichkurve für die radioimmunologische Bestimmung von Progesteron im Serum

Die Plastikreaktionsgefäße werden anschließend 1 Minute geschüttelt und je 30 Minuten bei Zimmertemperatur und im Eisbad bei + 4 ° C inkubiert. Die Trennung des antikörpergebundenen vom freien Progesteron am Ende der Inkubationszeit erfolgt durch Absorption des freien Hormons an die dextranbeschichtete Kohle, von der 0,1 ml in Form der Kohle-Dextran-Suspension jeder Probe zugesetzt werden. Nach der 15-minütigen Inkubation im Eisbad bei + 4 ° C und dem Zentrifugieren über 2 Minuten wird aus dem Gesamtvolumen 1 ml des Überstandes zur Messung der Radioaktivität herangezogen.

9. Szintillationszählung

Sh. I/10.

10. Bindungskapazität

Sh. I/11.

11. Interne Qualitätskontrolle

    Sh. I/12.

12. Rechnerische Auswertung der ermittelten Daten

    Sh. I/13

13. Ersatz von Absolutwerten durch Prozentangabe

    Sh. I/14.

C. ERGEBNISTEIL

I. Exemplarische Standardkurve für die Messung von Cortisol im Serum

Sh. Tab. 3 und Abb. 1

STANDARDKONZENTRATIONEN							
- NG/ML	0.00	0.05	0.10	0.20	0.50	1.00	2.00
AG/AK-KOMPLEX							
150	6056	5655	5272	4707	3479	2377	1451
136	6019	5608	5234	4616	3492	2401	1545
143	6037	5631	5253	4661	3485	2389	1498
± 4.8%	± 0.3%	± 0.4%	± 0.3%	± 0.9%	± 0.1%	± 0.5%	± 3.1%
B/B(0) %							
	100.3	93.5	87.0	77.4	56.5	37.8	22.1
	99.6	92.7	86.3	75.8	56.8	38.3	23.7
	100.0	93.1	86.6	76.6	56.7	38.1	22.9
	± 0.3%	± 0.4%	± 0.3%	± 1.0%	± 0.1%	± 0.5%	± 3.4%

Tab. 3 Ansatz für eine Standardkurve zur radioimmunologischen Bestimmung von Cortisol im Serum

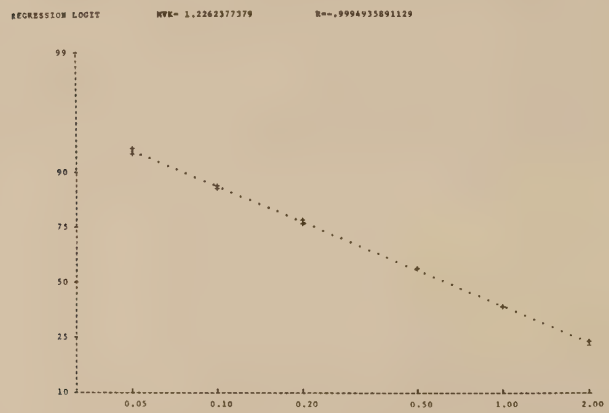

Abb. 1 Standardkurve für die radioimmunologische Bestimmung von Cortisol im Serum. Aufgetragen wurde der Logit der Prozent-Bindung (B/B0 x 100) als Ordinate gegen den Log. ng/ml Cortisol Standard auf der Aszisse

II. Präzision der Meßverfahren

Der Variationskoeffizient (VK) als Maß für die Präzision unserer Messsungen blieb nach Abschluß der gesamten Versuchsreihe für Cortisol mit 5,29 % weit unter dem geforderten Höchstmaß von 10 %. Nachstehendes Histogramm (Abb. 2) gibt daneben Auskunft über Mittelwert (= MW), Standardabweichung (= s) und Anzahl der Kontrollproben (= N).

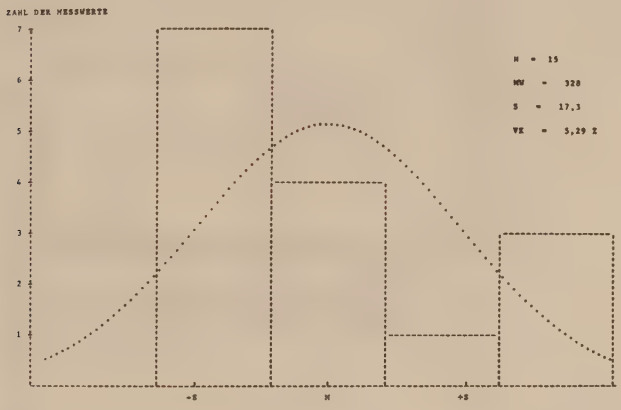

Abb. 2 Graphische Darstellung der Interassayvarianz anhand von Kontrollproben aus insgesamt 15 (N=15) Versuchsansätzen zur Bestimmung von Cortisol im Serum, wobei neben dem Mittelwert M bzw. MW und der Standardabweichung s (beide tragen die Dimension ng/ml) der Variationskoeffizient VK in Prozent ausgedruckt ist.

Die in Abb. 3 dargestellte Summenkurve setzt sich aus zwei unterschiedlich reagierenden Gruppen zusammen: bei 28 von 35 Schwangeren fand sich ein eindeutiger Cortisolabfall, im Gegensatz dazu zeigten die Hormonspiegel von 7 Patientinnen ein von diesem Schema abweichendes Verhalten. Dementsprechend kommen in Abb. 5 zum einen die bereits für das Gesamtkollektiv beschriebenen Veränderungen noch deutlicher zum Ausdruck, zum anderen lassen sich für die kleinere der beiden Gruppen außer einer initialen Konzentrationserhöhung keine Unterschiede nach vier Stunden nachweisen.

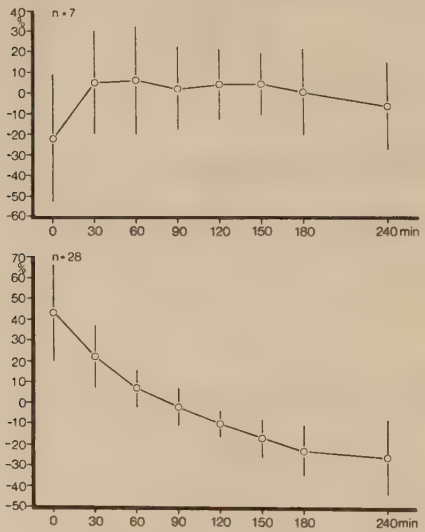

Abb. 5 Gegenüberstellung zweier Pat.-Gruppen mit unterschiedlichem Verlauf der Serumcortisolspiegel während der Infusion von Fenoterol.

Die Falldarstellungen in Abb. 6 und 7 demonstrieren Cortisolspitzenwerte nach 30-minütiger Behandlung, die einem Anstieg von 76 % bzw. 175 % im Vergleich zum Ausgangswert entsprechen. Im Anschluß daran zeigen die Blutspiegel wiederum fallende Tendenz.

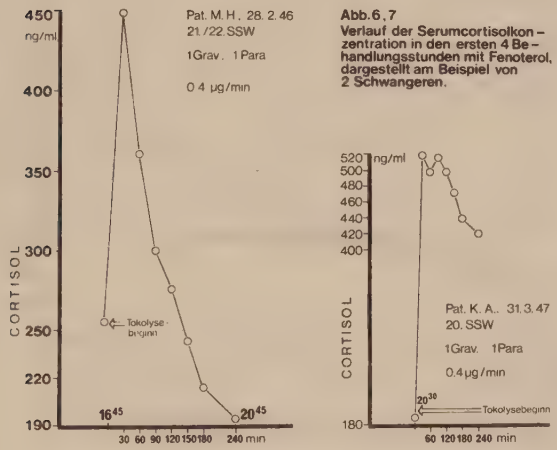

Abb. 6, 7
Verlauf der Serumcortisolkonzentration in den ersten 4 Behandlungsstunden mit Fenoterol, dargestellt am Beispiel von 2 Schwangeren.

Aus der Gegenüberstellung des Hormonverhaltens bei Erst- und Mehrgebärenden läßt sich kein genereller Unterschied ablesen (sh. Abb. 8), wenn man berücksichtigt, daß die Summenkurve auf Seiten der Erstparae durch fünf von insgesamt sieben "Versager" belastet wird.

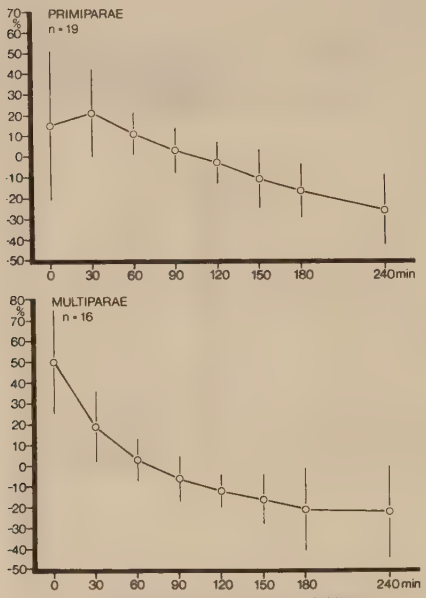

Abb. 8 Serumcortisol bei Primi- und Multiparae während Infusion von Fenoterol.

Die Schwangerschaftsdauer hat, wie Abb. 9 verdeutlicht, keinen Einfluß auf die tokolyseinduzierten Veränderungen im Cortisolhaushalt. Nebenstehende Kurvenverläufe, unterschiedlichen Gestationsintervallen entsprechend, verhalten sich absolut gleichsinnig.

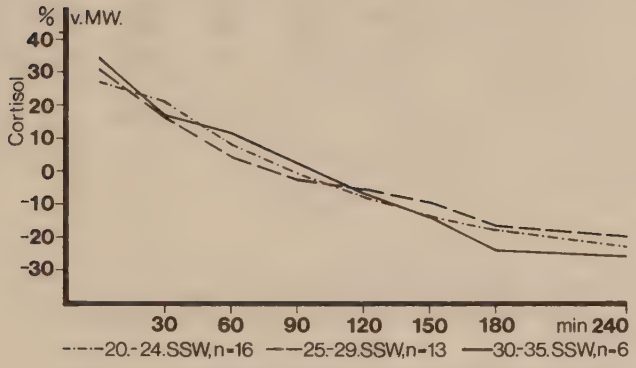

Abb.9 Verhalten von Cortisol im Serum während der Infusion von Fenoterol in Abhängigkeit vom Gestationsalter

IV. Exemplarische Standardkurve für die Messung von Progesteron im Serum

Sh. Tab. 4 und Abb. 10

STANDARDKONZENTRATIONEN							
NG/ML	-	0.00	0.02	0.05	0.10	0.20	0.50	1.00
AG/AK-KOMPLEX								
	330	6065	4891	3617	2764	1787	1070	746
	352	6215	4813	3839	2692	1883	1038	740
	341	6140	4852	3728	2728	1835	1054	743
	± 3.2%	± 1.2%	± 0.8%	± 2.9%	± 1.3%	± 2.6%	± 1.5%	± 0.4%
B/B(0) %								
		98.7	78.4	56.4	41.7	24.9	12.5	6.9
		101.2	77.1	60.3	40.5	26.5	12.0	6.8
		100.0	77.7	58.4	41.1	25.7	12.2	6.9
		± 1.2%	± 0.8%	± 3.2%	± 1.5%	± 3.2%	± 2.2%	± 0.7%

Tab. 4 Ansatz für eine Standardkurve zur radioimmunologischen Bestimmung von Progesteron im Serum

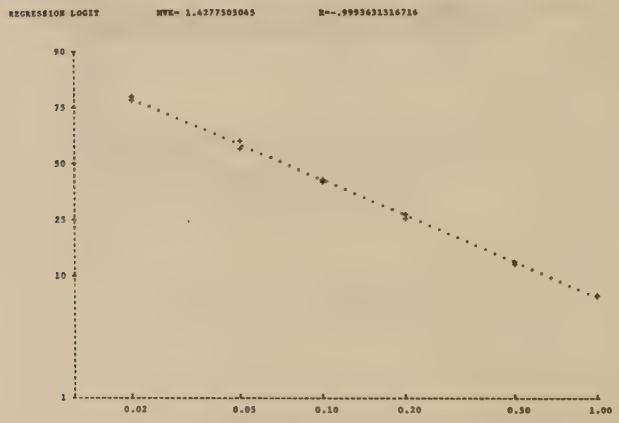

Abb. 10 Standardkurve für die radioimmunologische Bestimmung von Progesteron im Serum. Aufgetragen wurde der Logit der Prozent-Bindung (B/B0 x 100) als Ordinate gegen den Log. ng/ml Progesteron Standard auf der Abszisse.

V. Präzision der Meßverfahren

Ebenso wie für Cortisol (vgl. C, II) wurde für die Berechnung der Interassayvarianz in jeder Analysenreihe eine Kontrollprobe mitgeführt. Der Variationskoeffizient als Maß für die interne Qualitätskontrolle lag mit 7,56 % im geforderten Vertrauensbereich. Nachstehendes Histogramm (Abb. 11) gibt daneben Auskunft über Mittelwert (= MW), Standardabweichung (= s) und Anzahl der Kontrollproben (= N).

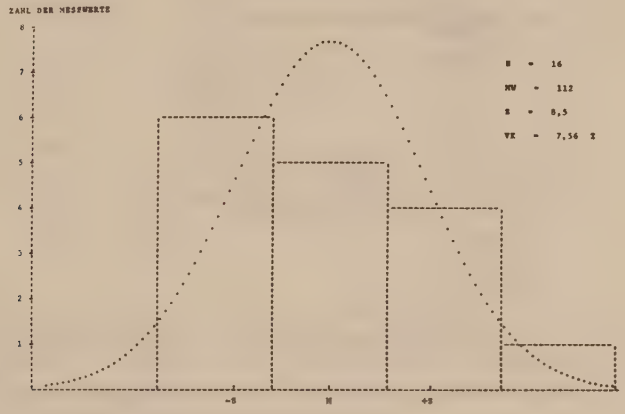

Abb. 11 Graphische Darstellung der Interassayvarianz anhand von Kontrollproben aus insgesamt 16 (N=16) Versuchsansätzen zur Bestimmung von Progesteron im Serum, wobei neben dem Mittelwert M bzw. MW und der Standardabweichung s (beide tragen die Dimension ng/ml) der Variationskoeffizient VK in Prozent ausgedruckt ist.

VI. Meßergebnisse Progesteron

Unter tokolytischer Therapie mit Fenoterol sinkt der Progesterongehalt im Serum von Schwangeren bereits nach 30 Minuten deutlich ab und erreicht nach 90 Minuten seinen niedrigsten Stand, um sich in den folgenden zweieinhalb Stunden in dieser Höhe einzupendeln (Abb. 12). Der Progesteronabfall nach vier Stunden, verglichen mit dem Ausgangsniveau, ist, wie für Cortisol (vgl. C, III) im T-Test mit 2 $p < 0{,}001$ signifikant.

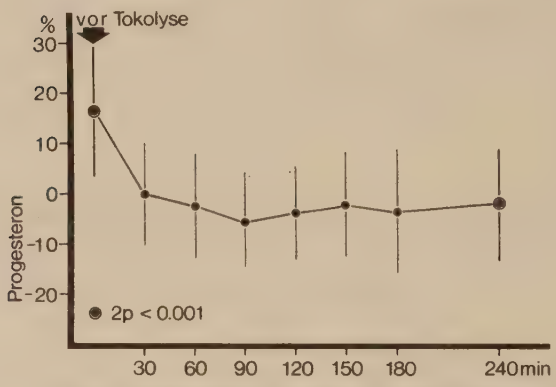

Abb.12 Verhalten der mütterlichen Progesteronspiegel während der Infusion von Fenoterol. (n = 35)

In den folgenden Tagen ist das Hormonverhalten charakterisiert durch geringfügige Schwankungen, die nach Ablauf einer Woche zu einem Wiedererreichen der Ausgangslage vor Tokolysebeginn führen (sh. Abb. 13).

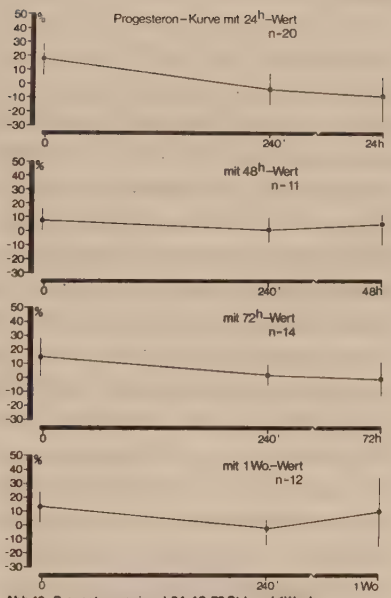

Abb.13 Progesteronspiegel 24,48,72 Std. und 1Woche nach Tokolysebeginn mit Fenoterol.

Wie bereits für Cortisol nachgewiesen, besteht nach unseren Beobachtungen kein Unterschied in der Beeinflussung mütterlicher Progesteronspiegel durch Fenoterol in Abhängigkeit vom Gestationsalter (sh. Abb. 14).

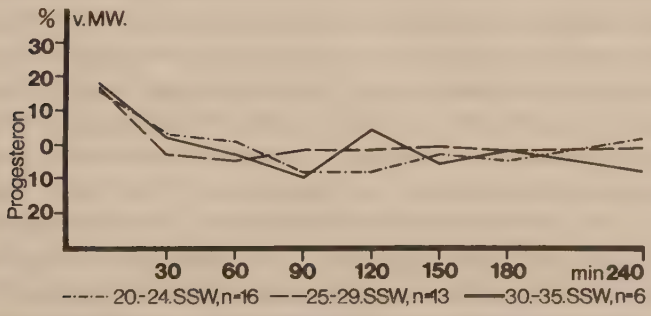

Abb.14 Verhalten von Progesteron im Serum während der Infusion von Fenoterol in Abhängigkeit vom Gestationsalter

D. DISKUSSION

I. Cortisol

In der Schwangerschaft induziert die hohe Östrogenkonzentration ein Ansteigen des Transkortins (49, 56), die mütterliche Plasmakortisolkonzentration ist mindestens um das Dreifache erhöht (49). Jolivet et. al. (56) und Migeon (83) konnten die für das Cortisol typischen Tagesschwankungen auch bei Schwangeren nachweisen. Ansteigende Blutspiegel sind nach 4 Uhr morgens zu beobachten mit einem Maximum zwischen 8 und 10 Uhr. In der Folgezeit fallen die Konzentrationen über etwa 14 Stunden kontinuierlich ab und erreichen zwischen 24 und 4 Uhr ihren Tiefstand.

Das Verhalten von Cortisol während der Tokolyse mit Betamimetika wird in der Literatur unterschiedlich dargestellt. Kauppila und Mitarbeiter beobachteten bei 6 Schwangeren unter der Behandlung mit dem Betamimetikum Isoxsuprine einen signifikanten Hormonabfall nach 60 Minuten, verglichen mit dem Ausgangswert vor Tokolyse, der nach weiteren 5 Stunden noch deutlicher zum Ausdruck kommt (67). Keinen Einfluß auf die maternen Serumkonzentrationen hat dagegen der Betastimulator Ritodrine (67). Im Rahmen einer von Kords et. al. vorgenommenen 24-stündigen Infusion von Fenoterol bei insgesamt 9 Schwangeren ließen sich ebenfalls keine signifikanten Veränderungen nachweisen (71). In unserem Patientengut fand sich bei 80 % der Schwangeren innerhalb der ersten 4 Behandlungsstunden mit Fenoterol ein kontinuierlicher Abfall von Cortisol im Serum (vgl. Abb. 5b). Die übrigen Probandinnen (n=7) zeigten ein von diesem Schema abweichendes Verhalten. In Abbs. 6 und 7 sind zwei exemplarische Kurvenverläufe dargestellt, die ein Ansteigen der Hormonkonzentrationen nach 30 Minuten auf das Doppelte bzw. Dreifache der Ausgangslage veranschaulichen, während im folgenden wiederum niedrigere Werte erreicht werden.

Zur Erklärung dieses Phänomens müssen mehrere Mechanismen diskutiert werden:
Mit einer Ausnahme handelt es sich bei den "Ausreißern" um Erstgebärende. Aus Untersuchungen von Gemzell (39) ist bekannt, daß Erstparae gegenüber Mehrgebärenden mit signifikant höheren Serumcortisolspiegeln auf den Geburtsstreß reagieren. Jolivet und Mitarbeiter berichten über ähnliche Tendenzen bei allerdings fehlender statistischer Signifikanz (56). In der Spätschwangerschaft können durch ACTH-Infusion Cortisolspitzenwerte beobachtet werden wie sie unter der Geburt auftreten (1, 56, 97, 101, 109, 117, 132). Dabei reagieren die Cortisolspiegel prompt, mit einer maximalen Verzögerung von 30 Minuten, während sie intrapartal erst nach mehreren Stunden ansprechen. Der geschlossene Reglerkreis funktioniert äußerst rasch. Nach Labhardt kann die Produktion von Cortisol auf einen Reiz innerhalb von Sekunden erfolgen (82). Die hypothalamo-adrenale Achse läßt sich durch die Infusion mit 4 mg Dexamethason blockieren, unter der Geburt ist dagegen kein Einfluß auf die Serumcortisolspiegel nachweisbar (9, 56, 94). Die Tatsache, daß unter der Behandlung mit Fenoterol trotz eines signifikanten Serumcortisolabfalles in den ersten 4 Stunden bei einigen unserer Probandinnen Hormonspitzenwerte auftreten, läßt eine pharmakologische Hemmung der NNR-Aktivität nicht erwarten. Untersuchungen von Kords zufolge scheint auch einer direkten Wirkung auf das ACTH keine Bedeutung zuzukommen (71). Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse kann für unser Patientengut eine generell andersgeartete Reaktionsbereitschaft in der Spätschwangerschaft, wie sie unter der Geburt auftritt, verneint werden, nachdem aus einer Anzahl von insgesamt 19 Erstgebärenden lediglich 6 durch Hormonspitzen auffallen. Es ist vielmehr nicht einmal gerechtfertigt, in diesen Fällen eine individuelle Disposition zu unterstellen, da nach Labhardt (82) die Sekretion von Cortisol nicht kontinuierlich erfolgt, sondern stoßweise: "7 bis 13 Phasen von sekretorischer Nebennierenaktivität wechseln

ab mit Ruhepotentialen, wobei die Gesamtheit der letzteren etwa doppelt so groß ist".
Dabei gehorchen die Phasen sekretorischer Aktivität nicht, wie man fälschlicherweise annehmen könnte, bestimmten tageszeitlichen Gesetzmäßigkeiten, sie vollziehen sich sozusagen rund um die Uhr. Die von uns gemessenen Cortisolspikes unter Tokolysetherapie waren bei 6 der 7 Frauen in den Nachmittags- bzw. Abendstunden zwischen 16 und 22 Uhr aufgetreten, also zu Zeiten eingeschränkter Basissekretion.
Bis zum Ende der Schwangerschaft unterliegt der Fet einem zunehmenden Corticoidbedarf, den er nicht ausschließlich durch Eigensynthese decken kann. Obwohl seit langem bekannt war, daß die Plazenta über eine hohe Aktivität an 11 ß-Dehydrogenase verfügt (123), konnten Murphy und Mitarbeiter (107) erst mit Hilfe chromatographischer Methoden den Beweis erbringen, daß Cortisol bei der Plazentapassage zu 85 % zu Cortison metabolisiert wird, während der übrige Anteil frei übertritt. Eine ausreichende Verfügbarkeit von Cortisol scheint für die Synthese von Phospholipiden in der fetalen Lunge verantwortlich zu sein (11, 21, 49, 72, 89, 90, 122, 128). Nach Halberstadt (49) verfügen Frühgeborene gegenüber Termingeborenen über niedrigere Cortisolkonzentrationen im Serum, Frühgeborene, die später ein Membransyndrom entwickeln, liegen noch unter diesem Niveau. Die klinische Beobachtung, daß ein Membransyndrom bei Frühgeburten nach frühzeitigem Blasensprung seltener auftritt, wird mit erhöhten Cortisolkonzentrationen in Zusammenhang gebracht (49). Im Tierversuch konnte von mehreren Autoren durch die Behandlung mit Betastimulatoren ein aktivierender Einfluß auf die Phospholipidsynthese in der fetalen Lunge nachgewiesen werden (8, 38, 40, 41, 48, 114, 115, 131, 136, 139, 142, 143). Bisher ist nicht klar, wodurch der erhöhte Phospholipidgehalt im Fruchtwasser bzw. in der Lunge zustandekommt. Möglicherweise läuft die Reaktion letztlich über eine Erhöhung der fetalen Serumcortisolspiegel.

Unter diesen Voraussetzungen wäre es vorstellbar, daß der bei 80 % unserer behandelten Schwangeren beobachtete Cortisolabfall Ausdruck gesteigerter Plazentapassage ist, als Folge einer Aktivitätszunahme an 11-ß-Dehydrogenase. In Phasen zusätzlicher sekretorischer Nebennierenrindenaktivität würde sich das Hormonangebot an den Feten infolge eines ausgeprägteren Konzentrationsgefälles noch verbessern. In diesem Zusammenhang wäre es von Interesse, zu wissen, ob sich während der tokolytischen Therapie eine sichere Korrelation zwischen maternen und fetalen Serumcortisolkonzentrationen herstellen läßt, die von mehreren Autoren unter physiologischen Bedingungen abgelehnt wird (23, 49, 56, 111, 118). Auf jeden Fall dürfte der Effekt einer erleichterten Plazentapassage nur vorübergehender Natur sein. Wie neuere Untersuchungen von Dudenhausen zeigen, kommt es bei Langzeitbehandlung mit Fenoterol zu einer signifikanten Erniedrigung des Lezithins im Fruchtwasser gegenüber einer Kontrollgruppe (24), wobei vielfach sogar die Konzentration unter den für die prognostische Beurteilung eines fetalen Atemnotsyndroms kritischen Wert von 3 mg/100 ml gesenkt wird. Die Auswirkungen von Betamimetika auf den Kohlehydratstoffwechsel sind in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt wissenschaftlichen Interesses gerückt. Übereinstimmend konnte in verschiedenen Arbeiten ein Anstieg der Blutzuckerkonzentrationen nach Gabe von Betamimetika nachgewiesen werden (6, 30, 84, 85, 86, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 112, 126, 135). Die Ergebnisse einer Veröffentlichung von Unbehaun und Mitarbeitern (135) aus dem Jahre 1974 "Stoffwechselveränderungen während Infusion von Th 1165 a (Fenoterol)" erlauben einen direkten Vergleich mit den von uns erstellten, da die Bestimmung verschiedener Stoffwechselparameter unter identischen Versuchsbedingungen erfolgte:
Die Autoren fanden in den ersten 240 Minuten einer Tokolysebehandlung mit Fenoterol einen kontinuierlichen Glucoseanstieg im Serum Schwangerer. Die Insulinkonzen-

trationen erreichten dabei nach 60 Minuten das Dreifache des Ausgangsniveaus, im folgenden war kein weiterer Hormonanstieg zu beobachten. Dem liegt folgender Mechanismus zugrunde: Durch die betamimetische Aktivierung der Adenylcyclase (3, 4, 12, 69, 136, 140) wird die Glycogenolyse in Gang gesetzt, die zu erhöhten Blutzuckerwerten führt. Der Anstieg der Glucosespiegel wird durch die gleichzeitige Insulinausschüttung begrenzt. In demselben Zeitraum, in dem sich diese Stoffwechselveränderungen vollziehen, kommt es nach unseren Ergebnissen zu einem signifikanten Abfall der Serumcortisolkonzentration. Cortisol fungiert neben Adrenalin, Glucagon und dem somatotropen Hormon als Insulinantagonist, in der Schwangerschaft wird die Reihe diabetogener Faktoren durch das HPL (human plazentar lactogen) vervollständigt, das ab der 7. Schwangerschaftswoche im mütterlichen Blut nachweisbar ist (15, 57, 96, 110, 113, 116). Jolivet und Mitarbeiter konnten während des Geburtsvorgangs, wie bereits ausführlich dargestellt, einschneidende Veränderungen in der humoralen Regulation der Cortisolsynthese nachweisen, deren Erklärung neben einer verminderten Sensibilität im Rückkopplungssystem in der Stimulierung der Nebennierenrinde über einen Alternativmechanismus zur adrenocorticotropen Funktionseinheit gesucht wird (56). Analog dazu könnte durch die Applikation von Fenoterol die Serumkonzentration von Cortisol durch andere Parameter beeinflußt werden, die bisher in ihrer Bedeutung noch nicht erkannt sind: zu denken sei in diesem Zusammenhang an die aktuellen Blutzuckerspiegel ebenso wie an die davon induzierten Insulinmengen.
Einer betamimetisch direkt über Zyklo-AMP als second massenger (3, 4, 12, 69, 136, 140) provozierten intrazellulären Glycogenolyse mit anschließendem Glucoseanstieg im Serum stünde die indirekte Suppression eines mehrerer diabetogener Antagonisten gegenüber.
Im Hinblick auf das Verhalten weiterer Steroidhormone aus der Gruppe der Gestagene und Östrogene während der

Behandlung mit Tokolytika wurde bereits von verschiedenen Autoren die Vermutung geäußert, es könne sich um eine Synthesehemmung von Vorstufen handeln (77, 137). Auch für Cortisol muß im Rahmen einer breit angelegten Aufarbeitung eventueller pharmakologischer Wirkungen diese Möglichkeit diskutiert werden, zumal Progesteron nicht nur eine Schlüsselstellung in der Östrogensynthese einnimmt, sondern auch als essentieller Metabolit bei der Glucocorticoidbildung fungiert (12). Einschränkend ist allerdings darauf hinzuweisen, daß der postulierte Syntheseblock, sofern er in der Plazenta eine Rolle spielt, nicht unbedingt in der Nebennierenrinde zur Geltung kommen muß. Zum anderen kann es sich, zumindest bei der Mutter, um keinen totalen Block handeln, da ja gerade unter der Verabreichung von Fenoterol in einzelnen Fällen steigende Cortisolspiegel beobachtet wurden. Auch der Wiederanstieg der Serumkonzentrationen nach einwöchiger Therapie bis zum Ausgangsniveau spricht für einen zeitlichen begrenzten Effekt.

Wie bereits dargestellt, erhöht sich der Cortisolbedarf des Feten gegen Ende der Schwangerschaft in erheblichem Maße (49, 56, 83, 111). Während der letzten 5 - 10 Wochen ist ein kontinuierlicher Anstieg im Fruchtwasser nachweisbar, der mit den fetalen Serumkonzentrationen korreliert, nicht aber mit den mütterlichen (23, 49, 111, 118). Murphy vermutet, daß die nachweisbar hohen Cortisolspiegel beim Feten neben dem Einfluß auf die Ausreifung bestimmter Organgsysteme auch eine Rolle bei der Geburtsauslösung spielen, in ähnlicher Weise wie beim Schaf (87, 88, 104, 105, 106, 108, 111, 132, 134). Unter der Voraussetzung, daß Fenoterol nach der Plazentapassage in der fetalen Nebennierenrinde die Hormonsynthese ebenso beeinflußt wie im Organismus der Mutter, wäre der therapeutische Erfolg der Tokolysebehandlung, nämlich die Prophylaxe der drohenden bzw. die Beendigung der bereits bestehenden Wehentätigkeit über den Wirkungs-

verlust eines entscheidenden geburtsauslösenden Faktors zu erklären. Andererseits scheint es sich beim Ingangkommen des Geburtmechanismusses um ein komplexeres Geschehen zu handeln, dem ohne Zweifel mit der Postulierung eines einzelnen Faktors in unbefriedigender Weise Rechnung getragen würde.

II. Progesteron

Am Ende der Gravidität werden von der Schwangeren etwa 250 mg Progesteron pro Tag produziert (79, 145). Der größte Teil davon wird in der Plazenta aus dem Colesterin des mütterlichen Blutes gebildet (54, 70, 93, 120, 121). Die Hormonkonzentration im Serum steigt auf 150 - 200 mcg/l. Progesteron wird in der Plazenta nicht gespeichert, sondern wahrscheinlich direkt an das Blut abgegeben (54, 93, 120). Die Halbwertszeit beträgt weniger als 30 Minuten (91). Die im Serum meßbaren Konzentrationen spiegeln somit jeweils den aktuellen Stand der Hormonsituation wieder.

Untersuchungen des Progesteronverhaltens unter der Verabreichung von Beta-Sympathicomimetika haben bei verschiedenen Spezies zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Bei schwangeren Schafen wurde nach der Infusion von betastimulierenden Substanzen ein Progesteronanstieg um ein Vielfaches des Aufgangsniveaus beobachtet (32). Nach Everett erhöht Adrenalin bei weiblichen, nicht graviden Ratten und Kaninchen die Ausschüttung von Gonadotropinen (28), während Betablocker supprimierend auf die Sekretion einwirken (29). Auf die Infusion von Isoproterenol in die Arteria spermatica beim Hund ließ sich eine Zunahme der Testoteronsynthese beobachten in einem ähnlichen Maße wie nach der Applikation kleiner Dosen HCG (26). Beim Menschen hingegen sinkt der Progesterongehalt im Serum während der Behandlung mit dem Betamimetikum Fenoterol (137). Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Unbehaun und Mitarbeitern (137) konnte in unserer Arbeit gezeigt werden, daß der eigentliche Hormonabfall in den ersten 30 Minuten einer initialen Behandlungsdauer von 4 Stunden erfolgt, in der Folgezeit halten sich die Blutspiegel auf diesem Niveau. In Abb. 13 ist ein deutlicher Wiederanstieg im weiteren Verlauf der Tokolyse zu erkennen, der, wie bereits für Hydrocortison nachgewiesen, nach Ablauf einer Woche zum

Erreichen der Ausgangslage vor Behandlungsbeginn führt.

Zur Erklärung des Progesteronverhaltens bieten sich folgende Möglichkeiten an:

1. Die Biosynthese ist vermindert:

   Dafür spricht die Beobachtung, daß nach der Verabreichung von betamimetischen Substanzen wie Fenoterol oder Buphenin innerhalb von 30 Minuten unkonjugiertes Östron, Östradiol und Östriol im mütterlichen Serum signifikant abfallen, und die Ausscheidung der Gesamtöstrogene im Urin abnimmt (58, 77, 137). Die Verminderung der Östriolkonzentration, die bis zu 50 % betragen kann, ist möglicherweise auf eine Synthesehemmung zurückzuführen (58, 77, 137). Die gleichlaufende Suppression der Östrogen- und Progesteronspiegel innerhalb der ersten halben Stunde ist als Hinweis auf das Zugrundeliegen ein und desselben Hemmungsmechanismusses in der Hormonsynthese zu deuten, zumal Progesteron als einer der Vorläufer bei der Östrogenbildung fungiert. Zu fordern wäre ein Syntheseblock auf der Stufe eines der Progesteronpräkursoren. Solange allerdings eine mögliche Beeinflussung der Gonadotropine durch Betastimulatoren beim Menschen nicht geklärt ist, muß die Suppression spezifischer Hypophysenvorderlappenhormone in den Kreis diskutierbarer Ursachen für das Absinken mütterlicher Progesteronkonzentrationen aufgenommen werden. Auf jeden Fall läßt sich aus unseren Ergebnissen ableiten, daß die pharmakologisch induzierten Veränderungen im Progesteronverhalten von zeitlich begrenzter Dauer sind, es sei denn, die Reaktionsbereitschaft Schwangerer würde zu Beginn einer Tokolysebehandlung durch zusätzliche situationsbedingte Einflüsse unbekannter Art mitverändert, die im weiteren Verlauf an Bedeutung verlieren.

2. Der Abtransport des Hormons aus der uteroplazentaren Einheit ist bei gleicher Syntheserate gedrosselt mit der Folge eines Konzentrationsanstiegs an der Myometriumzelle:

   Nach Csapo und Jung (17, 18, 19, 20, 59, 61, 78) wird die Empfindlichkeit der Betarezeptoren und der Betastimulatoren durch Progesteron gesteigert. Das Membranpotential an der Myometriumzelle sinkt ab mit der Folge einer Muskelrelaxation. Im Falle erhöhter Progesteronkonzentrationen an der Myometriumzelle würden sich Medikament und Hormon in ihrer hyperpolarisierenden Eigenschaft an der Zellmembran in gegenseitiger Abhängigkeit zusätzlich summieren. Die Beobachtung, daß unter der Infusion mit Fenoterol die uteroplazentare Durchblutung verbessert wird (55, 65, 68, 92, 103), nach erst kürzlich veröffentlichten Ergebnissen von Schumann und Mitarbeitern (127) in einem Dosierbereich von 0,03 - 0,12 mcg/kgKG/min. um 40 - 70 %, läßt leider keinen Schluß auf die an der Myometriumzelle wirksamen Progesteronkonzentrationen zu.

3. Durch Betastimulierung wird die Metabolisierung und Ausscheidung von Progesteron erhöht:

   Dieses gedankliche Modell ist bisher weder durch den Nachweis erhöhter Progesteronmetaboliten im Serum oder im Urin fundiert, noch bietet es eine vernünftige Erklärung auf die Frage, wie die klinische Erfahrung der Wehenhemmung durch Betastimulatoren mit einem vermehrten Umsatz von Progesteron in Einklang zu bringen ist. Eine erhöhte Ausscheidung von Progesteronmetaboliten wie Pregnandiol ist ohnehin nicht zu erwarten, wenn man bedenkt, daß auch die Östrogenausscheidung im Rahmen tokolytischer Therapie nicht etwa zu-, sondern abnimmt (58, 77).

E. ZUSAMMENFASSUNG

Im Serum von 35 Schwangeren, die wegen einer Zervixinsuffizienz oder wegen Frühgeburtsbestrebungen mit Fenoterol tokolytisch behandelt wurden, wurden die Konzentrationen von Hydrocortison und Progesteron radioimmunologisch bestimmt. Die Blutabnahmen erfolgten unmittelbar vor Therapiebeginn und jeweils 30, 60, 90, 120, 180 und 240 Minuten danach. Soweit möglich wurden nach 24, 48 und 72 Stunden sowie nach einer Woche Blutproben genommen. Die erfaßten Patientinnen im Alter von 18 - 47 Jahren befanden sich in der 20. - 35. Schwangerschaftswoche.

Während der initialen Behandlungsphase mit Fenoterol kam es innerhalb von 4 Stunden zu einem signifikanten Konzentrationsabfall beider Hormone, der aus dem gegenwärtigen Wissensstand am ehesten mit einer Hemmung der de-novo Synthese zu erklären sein dürfte. Die Beobachtung, daß es im Laufe der Therapie spätestens nach einer Woche zu einem Wiederanstieg der Blutspiegel bis zur Ausgangslage kommt, läßt keinen totalen Syntheseblock erwarten. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die adrenocorticotrope Stimulierung der Nebennierenrinde unbeeinflußt bleibt, nachdem bei einigen Probandinnen trotz tokolytischer Therapie exzessive Cortisolspitzenwerte aufgetreten waren.

Zielsetzung nachfolgender Arbeiten sollte es sein, Einblick in das Verhalten von Gonadotropinen und ACTH in Abhängigkeit von der Fenoterolapplikation bei einem vergleichbaren Patientengut zu gewinnen. Die Beantwortung der Frage, ob den beschriebenen Veränderungen eine kausale Bedeutung der klinisch nachweisbaren Therapieerfolge zuerkannt werden muß, ist solange zurückzustellen, bis die physiologischen Wirkungsmechanismen beider Hormone hinsichtlich Graviditätsprolongierung bzw. Geburtsinitiierung zweifelsfrei aufgedeckt sind. Bis dahin sind die pharmakologisch induzierten Konzentrationsabnahmen in der Gruppe der Steroide lediglich als Begleiterscheinungen zu betrachten.

F. LITERATUR

1) Adadevoh, B.K., and Akinla, O.: J. Obstet. Gynec. Br. Commonw. 78, 712 (1971)

2) Alquist, R.P.: Am. J. Phys. 153, 586 (1948)

3) Amer, M.S., Duncan, K.W. & Mchinney, G.R.: The effects of isoxsuprine hydrochloride on the cyclic nucleotide system in the rat uterus, J. Pharmacol. Exper. Ther. 190, 243 - 248 (1974)

4) Anderson, R.G.G., Berg, G., Johannson, S.R.M., and Ryden, G.: Gynec. and Obstet. Invest., vol. 11, No. 5: 286 - 293 (1980)

5) Avery, M.E.: Br. Med. Bull. 31 (1), 13 (1975)

6) Bellmann, O., Lang, N., Hinkers, H., Schlebusch, H.; Hrsg. H. Jung und Klöck, Stuttgart: Thieme, S. 183 - 191 (1975)

7) Bengtsson, L.Ph.: Experiments on the suppressive effects of a synthetic gestagen on the activity of the pregnant human uterus. Acta obstet. gynec. scand. 41, 124 (1962)

8) Bichler, A., Wiesinger, H., Daxenbichler, G., und Dapunt, O.: Einfluß von ß-Sympathikomimetika auf die Glucocorticoid-rezeptoren der fetalen Kaninchenlunge: In Gyn. und Geburtshilfe, Forschungen und Erkenntnisse, Ed.: Husslein, H.,Beck, A., Stopfer, H., Schaller, A., Verlag H. Egermann, 643 - 647 (1977)

9) Brown, R.O., Strott, C.A., and Liddle, G.W.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 736 (1972)

10) Bolte, A., Küpper, U.: Die perinatale Mortalität. Arch. Gynäk. 213, 307 (1973)

11) Buckingham, S., Heinemann, H.P., Sommers, S.C., McNary, W.F.: Phospholipid Synthesis in the large Pulmonary Alveolar cells. Am. J. Pathol. 48, 1027 (1966)

12) Buddecke, E.: Grundrisse der Biochemie, 4. Auflage, de Gruyter, S. 175 bzw. 329 (1974)

13) Butler, N.R., Bonham, D.G.: Perinatal mortality survey. Edinburgh, Livingstone (1963)

14) Caldeyro Barcia, Magana, R., Castillo, J.M., Poseiro, J.B., Mendez Bauer, J.J., Pose, C., Escarcena, S.V., Casacuberta, L., Bustos, C., Guissi, J.R.: A new approach to the treatment of acute intrapartum fetal distress., S. 248. Pan American Health Organisation, Washington D.C. (1969)

15) Carrington, E.R.: Diabetes in pregnancy. In: Diabetes mellitus, hrsg. von Ellenberg, M., Rifkin, H., Mc. Graw-Hill, New York (1971)

16) Clements, J.A. et. al.: Assessment of the respiratory syndrome by rapid test for surfactant in amniotic fluid. New England J. Med. 286, 1077 (1972)

17) Csapo, A.I.: Progesterone Block. Amer. J. Anat. 98, 273 (1956)

18) Csapo, A.I.: Progesterone and the defense mechanism of pregnancy. CIBA Found. study group 9, London: J. & A. Churchill, Ltd. (1961)

19) Csapo, A.I.: Function and regulation of the myometrium. Ann. N.Y. Acad. Sc. 75, 790 (1959)

20) Csapo, A.I.: Ann. N.Y. Acad. Sci 75, 790 (1959)

21) Delemos, R.A., Shermata, D.W., Knelson, J.H., Kotas, R.V., Avery, M.E.: Acceleration of appearance of Pulmonary Surfactant in fetal Lambs Lung by Administation of Corticosteroide. Am. Rev. Resp. Dis. 102, 459 (1970)

22) Dickey, R.P., Grannis, G.F., Hanson, F.W.: Use of the estrogen / creatinine ratio and the "estrogen indes" for screening of normal and "big risk"pregnancy. Am.J. Obstet. Gynec. 113, 880 - 886 (1972)

23) Dormer, R.A., France, J.T.: Steroids 21, 497 (1973)

24) Dudenhausen, J.W., Kynast, G., Lange-Lindberg, A.-M., Saling, E.: Influence of long-term beta-mimetic therapy on the lecithin content of amnoitic fluid. Gynec. Obstet. Invest. 9, 205 - 209 (1978)

25) Duff, G.B.: Prognosis in threatened abortion: a comparison between predictions made by sonar, urinary hormone assays and clinical judgement. Br. J. Obstet. Gynec. 82, 858 - 862 (1975)

26) Eik-Nes, K.B.: Amer. J. Physiol. 217, 1764 - 1770 (1969)

27) Esteban-Altirriba, J., Gamissans, O., Duran, P., Calaf, J., Rene, A.: Administration of Beta-Mimetic Agents to the mother as a conservative therapy in cases of intrapartum fetal acidosis. In: Saling, E., Dudenhausen J.W.: Perinatale Medizin, Band III, 4. Deutscher Kongreß für perinatale Medizin, Berlin 1971. Stuttgart Thieme (1972)

28) Everett, I.W.: The mammalian female reproductive cycle and its controlling mechanisms. In: Sex and Internal Secretion (3rd. ed) edited by Young, W.C., Baltimore: Williams & Wilkins, vol 1., 497 - 540 (1961)

29) Everett, L.W.,: Central neural control of reproductive functions of the adenohypophysis. Physiol. Rev. 44, 373 - 419 (1964)

30) Ferlinz, R., Stadeler, H.J., Schnitzler, H., Rick, U.; Int. J. clin.Pharmacol. Beiheft 4, 59 (1972)

31) Fleigner, J.R.H., Schindler, I., Brown, J.B.: Low urinary oestriol excretion during pregnancy associated with placental sulphatase deficiency or congenital adrenal hypoplasia; J. Obstet. Gynec. Br. Commonw. 79, 810 (1972)

32) Flint, A.P.F., Anderson, A., Turnball A.J.; Endocr. 63, 253 - 254 (1974)

33) France, J.T., Seddon, R.J., Liggins, G.C.: A study of a pregnancy with low estrogen production due to placental sulfatase deficiency; J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 1 (1973)

34) Fröhlich, H., Baumgarten, K.: Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der drohenden Frühgeburt mit einem Betamimetikum; Z. Geburtshilfl. Perinat. 177, 251 (1973)

35) Fuchs, F., Fuchs, A.R., Poblete, V.A., Riska, A.: Effect of alcohol on threatened premature labour; Amer. J. Obstet. Gynec. 99, 627 (1965)

36) Gamissans, O., Esteban-Altirriba, J., Maignes, V.: Inhibition of human myometrial activity by a new ß-adrenergic drug (DU 21220); I. Obstet. Gynaec. Brit. Commonw. 76, 656 (1969)

37) Gamissans, O., Esteban- Altirriba, J., Calaf.J.: The treatment of intrapartum fetal acidosis by intravenous infusion of ß-adrenergic drugs to the mother; Proc. 2 nd. Europ. Congr. Perinatal Medicine, London 1970, S. 152. Basel: Karger (1971)

38) Gamissans, O., Corominas, A., Pascval, C., Iglesia-Cortit, J., Canas, E., Cuyas, J. In: Perinal. Medicin, Ed. by Stenbera, Z.K., Polacek, K., Sabata, V.; Thieme, Stuttgart. Avicenum Czechoslovak Medical Press, Prague (1975)

39) Gemzell, C.: Acta. Endocrinol. 17, 100 (1954)

40) Giannopoulos, G., Mulay, S., Solomon, S.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 47, 411 (1972)

41) Glass, L., Rajegowda, B.K., Evans, H.E.; Lancet 2, 68 (1971)

42) Gluck, L., Kulovich, M.V., Borer, R.C. et al: Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis; Am. J. Obstet. Gynec. 109, 440 (1971)

43) Goebel, R., Kuss, E.: Östrogene in der Schwangerschaft. I. Eine einfache und zuverlässige radioimmunologische Methode zur Bestimmung des Östriols im Schwangerenserum; Geburtsh. Frauenheilkunde 34, 329 - 338 (1974)

44) Goebel, R., Kuss, E.: Circadian rhythm of serum inconjugated estriol in late pregnancy. J. clin. Endocr. 39, 969 - 972 (1974)

45) Goebel, R., Kuss, E.: Estrogens and Progesterone and other biochemicals parameters in pathol. pregnancies; Res. Steroids 7, 465 - 473 (1977)

46) Goebel, R.: Östriolbestimmung im Serum. Eine Überwachungsmethode bei Risikoschwangerschaften; Gynäkol. Praxis 2, 7 - 18 (1978)

47) Goebel, R.: Biochemical Parameters for surveillance of highrisk pregnancies; Hormone Research, vol. 9, No. 6, 339 - 364 (1978)

48) Goral, J.E., Wittliff, J.L.; Biochem. 14, 2944 (1973)

49) Halberstadt, E., Gerner, R., Schumann, R.: Untersuchungen zur Prophylaxe des hyalinen Membransyndroms; In Gyn. und Geburtshilfe, Forschungen und Erkenntnisse, Ed.: Husslein, H., Beck, A., Stopfer, H., Schaller, A.; Verlag H. Egermann 617 - 621 (1977)

50) Harnack, G.A.: Überlebenswahrscheinlichkeit unreifer und untermaßiger Neugeborener. In Ewerbeck, H., Friedberg, V.: Die Übergangsstörungen des Neugeborenen und die Bekämpfung der perinatalen Morbidität. Thieme, Stuttgart (1965)

51) Harnack, G.A.: Prognose der Frühgeborenenaufzucht. In: Opitz H., Schmid, F.; Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. I, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1971)

52) Hohlweg-Majert, P., Kazert, S.: Die Frühgeburt nach der Entbindung, Morbidität und Mortalität; Z. Geburtsh. Perinat. 179, 267 (1975)

53) Hüter, K.A.: Mütterliche und perinatale kindliche Letalität; Gynäk. und Geburtsh., Friedberg-Käser-Ober-Thomsen-Zander, Bd. II, S. 1143, Thieme, Stuttgart (1967)

54) Hytten, F.E., Leitch, I.: The physiology of human pregnancy, 2. Ed Oxford (1971)

55) Janisch, H., Leodolter, S.: Z. Geburtsh. Perinat. 177, 11 - 18 (1973)

56) Jolivet, A., Blanchier, H., Gautray, J.P.: Blood cortisol variations during late pregnancy and labor; Am. J. Obstet. Gynec. vol. 119, No. 6, 775 - 783 (1974)

57) Josimovich, J.B.: Potentiation of somatotrophic and diabetogenic effects of growth hormone by human placental lactogen (HPL); Endocrinology 78, 707 (1966)

58) Jütting, G., Austermann, R., Barenczi, W., Biemann-Hochstrate, C.; Z. Geburtsh. Perinat. 177, 356 - 366 (1973)

59) Jung, H.; Arch. Gyn. 192, 96 (1959)

60) Jung, H.: Zur Problematik der medikamentösen Relaxation des Uterus; Geburtsh. und Frauenheilk. 25, 9 (1965)

61) Jung, H.: Zur Physiologie und Klinik der hormonalen Uterusregulation; S. Karger, Basel (1965)

62) Jung, H., Niebel, B.: Der Wehenschmerz unter dem Einfluß von Valium Roche und die Objektivierbarkeit durch das Algo-Tokogramm; Geburtsh. u. Frauenheilk. 26, 937 (1966)

63) Jung, H.: Physiologie der Wehentätigkeit; Gynäk. 7, 59 - 67 (1974)

64) Jung, H.: Die Frühgeburt, Gynäk. 8, 176 - 185 (1975)

65) Jungmannova, G., Stembera, Z.K., Zidovsky, J., Hodr, J.: Perinat. Med. 2, 88 (1974)

66) Karim, S.S.M.: Appearance of Prostaglandin F 2a in human blood during labour; Brit. Med. J. IV, 618 (1968)

67) Kauppila, A., Tuimala, R. et al.: Über die endokrinen und metabolischen Wirkungen von Isoxsuprine und Ritodrine; In Gyn. u. Geburtshilfe, Forschungen und Erkenntnisse, Ed. Husslein H., Beck, A., Stopfer, H., Schaller A.; Verlag H. Egermann, 193 - 197 (1977)

68) Klöck, F.K., Künzel, W., Junge, D., In: Perinatale Medicine, Hrsg. Bossart H. und Mitarb.; Huber, Bern, 384 (1973)

69) Klöck, F.K., Chantraine, H.: Möglichkeiten der Behandlung einer drohenden Frühgeburt; Gynäk. 8, 206- 214, Springer (1975)

70) Klopper, A.; Amer. J. Obstet. Gynec. 107, 807 (1970)

71) Kords, H., Müller, G., Wernze, H.: Renin-Aktivität, Aldosteron und Cortisol im Plasma in der Spätschwangerschaft unter tokolytischer Therapie. In: Perinatale Medizin, Hrsg. Schmid, E., Dudenhausen, J.W., Saling, E. 81 - 82, Thieme, Stuttgart (1978)

72) Kotas, R.V., Avery, M.E.: Accelerated Appearance of Pulmonary Surfactant in the fetal rabbit; J. appl. Physiol. 30, 358 (1970)

73) Koepke, E., Seidenschnur, G.: Die Beeinflussung der Frühgeburtenrate durch Wehenhemmer. Geburtsh. u. Frauenheilk. 34, 257 (1974)

74) Künzel, W.: Die Wehenhemmung vor und während der Geburt; Med. Wochenschrift 22, 54 (1974)

75) Künzel, W.; Mestwerdt, W.: Die Anwendung von Tokolytika während der Geburt; Niedersächs. Ärztebl. 22 (1973)

76) Künzig, H.J., Götz, K.H.: Plasmakonzentration von Östron, Östradiol und Östriol in freier und gebundener Form bei der normalen und pathologischen Gravidität; Arch. Gynäk. 219, 439 - 440 (1975)

77) Künzig, H.J., Geiger, W.: Estrogens. In: Keller, Biochemical methods for monitoring risk pregnancies; Contr. Gynec. Obstet., vol. 2, Karger, Basel (1976)

78) Kumar, D.: Hormonal regulation of myometrial activity: Clinical implications. In: Ralph M. Wynn (Hrsg.): Cellular biology of the uterus, 449 - 474. New York: Appleton-century-crofts (1967)

79) Kuss, E.: Klinisch chemische Untersuchungen zur Überwachung der gefährdeten Schwangerschaft; Gynäk. 7, 124 - 150 (1974)

80) Kuss, E., Goebel, R.: Östrogenbestimmung in der Schwangerschaft; J. clin. Chem. clin. Biochem. 14, 549 - 556 (1967)

81) Kuss, E.: Spektrophotometrische Bestimmung der Gesamtöstrogene im Urin von Schwangeren (Kober-Ittrich-Verfahren); in: Bremer Hamel und Krüskemper: Methoden der Hormonbestimmung; Thieme, Stuttgart (1975)

82) Labhardt, A.: Klinik der inneren Sekretion, 3. Aufl., S. 301, Springer, Berlin (1978)

83) Lacerda, L., Kowarski, A., Migeon, C.J.: Integrated concentration and diurnal variation of plasma cortisol; JCE & M, vol 36, No. 2, 227 - 238 (1973)

84) Lippert, T.H., Kubli, F., Rüttgers, H.: Die hyperglykämische Aktivität von Tokolytika; Klin. Wschr. 50, 119 (1972)

85) Lang, N., Bellmann, O., Hinckers, H., Hausmann, M., Schlebusch, H. In: Dudenhausen, Saling; Perinatale Medizin IV, 366 - 372 (1973)

86) Lang, N., Hansmann, M., Bellmann, O., Nocke, W., Weitzel, W.; Hrsg. Jung, H. und Klöck F.K., 155 - 161, Thieme, Stuttgart (1975)

87) Liggins, G.C., Kennedy, P.C., Holm, L.W; Am. J. Obstet. Gynec. 98, 1080 (1967)

88) Liggins, G.C.; J. Endocrinol. 42, 323 (1968)

89) Liggins, G.C.: Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoid; J. endocr. 45, 515 (1969)

90) Liggins, G.C., Howie, R.N.: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants; Pediatrics 50, 515 (1970)

91) Lin, T.H., Lin, S.C., Erlenmeyer, F., Kline, I.T., Underwood, R., Billiar, R.B., Little, B.; J. clin Endocr. 34, 287 (1972)

92) Lippert, T.H., de Grandi, P.B., Fridrich, R.; Am. J. Obst. Gynec. 125, 1093 - 1098 (1976)

93) Loraine, J.A., Bell, E.T.: Hormone assays and their clinical application 3. Ed. Edinburgh (1971)

94) Maeyana, M., Nakagawa, T.; Steroids 15, 267 (1970)

95) Mango, C., Montemurro, A., Scirpa, P., Bompiani, A., Menini, E.: Four cases of pregnancy with low estrogen production due tu placental enzymatic deficiency; Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 8, 65 (1978)

96) Mehnert, H., Schöpfling, K.: Diabetologie in Klinik und Praxis, Thieme, Stuttgart (1974)

97) Migeon, C., In Klotz, H.P., Editor: La Femme Enceinte, Paris. l'Expansion Scientifique (1968)

98) Mosler, K.H., Schwalm, H.: Vergleichende Untersuchungen tokolytisch und relaxierend wirkender Substanzen am isolierten Uterus; Zbl. Gynäk. 87, 603 (1965)

99) Mosler, K.H.: The dynamics of uterine muscle. Advances in Obstetrics and Gynaecology, vol. 35, Karger Basel - New York (1968)

100) Mosler, K.H., Rosenboom, H.G.: Neuere Möglichkeiten einer tokolytischen Behandlung in der Geburtshilfe; Z. Geburtsh. Perinat. 176, 85 (1972)

101) Mukherjee, K., Swyer, G.; J. Obstet. Gynec. Br. Commonw. 79, 504 (1972)

102) Mull, M.G.R.: The basis and application of extrogen assays on urine and blood to assess fetoplacental function in late pregnancy; J. perinat. Med. 4, 137 - 162 (1976)

103) Mund-Hoym, S., Land, N., Knopp, R., Hünermann, B., Bellmann, O.: In: Fenoterol bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, 2. Symposion über Partusisten, Wiesbaden Okt. 1977, Hrsg. Jung, H. und Friedrich, E., Thieme, Stuttgart (1978)

104) Murphy, B.E.P.; J. Clin. Endocrinol. Metab. 27, 973 (1967)

105) Murphy, B.E.P.; J. Clin. Endocrinol, Metab. 38, 158 (1974)

106) Murphy, B.E.P.; Am. J. Obstet. Gynec. 115, 521 (1973)

107) Murphy, M.D. et al.: Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus; Am. J. Obstet. Gynec. 118, 538 (1974)

108) Nathanielsz, P.W., Comline, R.S., Silver, M., Paisley, R.B.; J. Reprod. Fertil. 16, 35 (1972)

109) Okada, D.M., Tulchinski, D., Ross, J.W., Hobel, C.J.: Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone and cortisol in normal labor; Am. J. of Gynec. and Obstr. 119, 502 (1974)

110) Pederson, J.: Diabetes and pregnancy. In: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II, hrsg. von Pfeiffer, E.F.; Lehmanns, München (1971)

111) Pokoly, Th.B.: The role of cortisol in human parturition; Am. J. Gynec. and Obstr. 117, 549 (1973)

112) Ruppen, M., Schmid, J. In: Dudenhausen / Saling: Perinatale Medizin IV (1973)

113) Samaan, N., Yen, S.C.C., Gonzalez, C., Pearson, O.H.: Metabolic effects of placental lactogen (HPL) in man. J. clin. Endocrin. 28, 485 (1965)

114) Scarpelli, E.M.: The surfactant system of the lung; Lea and Febiger, Philadelphia, 130 (1968)

115) Scatchard, G.; Ann. N.Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)

116) Selenkow, H.A., Varma, K., Younger, D., White, P.,Emerson, K.: Patterns of serum immunoreactive plazental lactogen (IR-HPL) and chorionic gonadotropin (IR-HCG) in diabetic pregnancy; Diabetes 20, 696 (1971)

117) Shearman, R.P., Lools, N.D., Smith, I.D.; J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw. 79, 212 (1972)

118) Simmer, H., Tulchinski, D., Gold, E.M., Frankland, M., Greipel, M., Gold, A.; Am. Obstet. Gynecol. 119, 283 - 296 (1973)

119) Simmer, H.H., Frankland, M., Greipel, M.: On the regulation of fetal and maternal 16a-hydroxydehydroepiandrosterone and its sulfate by cortisol and ACTH in human pregnancy at term; Am. J. Obstet. Gynecol. 121, 646 (1975)

120) Solomon, S., Younglai, E.V.: In: Klopper, A. & Diszfalusy, E. Eds.: Foetus and Placenta. Oxford (1969)

121) Sommegna, A., Burd, L., Bieniarz, J.; Am. J. Obstet. Gynec. 113, 60 (1972)

122) Spellacy, W.N., Buhl, W.C., Rigall, F.C., Hoblsinger, K.L.: Human amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio changing with estrogen or glucocorticoid treatment; Am. J. Obstet. Gynec. 115, 216 (1973)

123) Sybulski, S., Maughan, G.B.; Am. J. Obstet. Gynec. 113, 310 (1972)

124) Schenk, D., Rüttgers, H., Kubli, F.: Intrapartale Tokolyse zur Vermeidung der geburtshilflichen Notoperation; Gynäk. 8, 28 - 35 (1975)

125) Schlesinger, E.R., Allaway, N.C.: The combined effect of birth weight and length of gestation on neonatal mortality among single premature birth; Pediatrics 15, 698 (1955)

126) Scholtes, G.: Blutzuckerverhalten bei der Behandlung mit den Wehenhemmern Buphenin und Th 1165 a; Z. Geburtsh. Perinat. 177, 90 (1973)

127) Schumann, R., Halberstadt, E., Wernicke, K.: In: Fenoterol bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie, 2. Symposion über Partusisten, Wiesbaden, Okt. 1977, Hrsg. Jung, H. und Friedrich, E.; Thieme Stuttgart (1978)

128) Schwenzel, W., Jung, H. et al.: Erste Erfahrungen mit der pränatalen Beeinflussung der kindlichen Lungenreife durch Betamethason; Z. Geburtsh. Perinatol. 45, 179 (1975)

129) Stockhausen, H.: Klinische Erfahrungen mit dem Tokolytikum Th 1165 a (Partusisten). Th 1165 a bei der Behandlung in der Geburthilfe u. Perinatologie; Symposion Schloß Reisenburg, Okt. 1973; Hrsg. Jung, H. und Glöck F.K., S. 83 - 88, Thieme, Stuttgart (1975)

130) Strecker, J.R., Lehmann, W.D., Wolf, A.S. Musch, K.: Suppression of the maternal and fetal pituitary-adrenocortical axis by administration of betamethasone during pregnancy; Acta Endocrinol (Suppl) 215, 33 (1978)

131) Taeusch, H.W., jr., Carson, S.H., Wand, N.S., Avery, M.E.; J. Pediatr. 82, 869 (1973)

132) Talbert, M.L., Easterling, W.E., Potter, H.D.: Maternal and fetal plasma levels of adrenal corticoids in spontaneous vaginal delivery and cesarean aection; Am. J. Gynec. and Obstet. 117, 554 (1973)

133) Taylor, N.F., Shackleton C.H.L.: Gas chromatographic steroid analysis for diagnosis of placental sulfatase deficiency: A study of nine patients; J. of clin Endocr. and Metabol. 49, 78 (1979)

134) Thorburn, G.D., Nicol, D.H., Bassett, J.M., Shutt, A.D., Cox, R.I.: J. Reprod. Fertil. 16, 61, 1972 (Suppl.)

135) Unbehaun, V., Conradt, A., Schlotter, C.M., Schneider, V.; Z. Geburtsh. Perinat. 178, 118 (1974)

136) Unbehaun, V.: Effects of sympathomimetic tocolytic agents on the fetus; J. Perinat. Med. 2, 17 (1974)

137) Unbehaun, V., Conradt, A., Schlotter, C.M., Friedrich, E., Schindler, A.E., Heller, S., Weber, H.: Verhalten der radioimmunologisch bestimmten Konzentrationen von Plasma-Progesteron und Östriol sowie von Serum-HPL während der Infusion von Th 1165 a; In: Dudenhausen / Saling; Perinat. Med V, S. 65 - 67, Thieme, Suttgart (1974)

138) Warren, J.C. and Timberlake, C.E.: Steroid sulfatase in the human placenta; J. Clin. Endocrinol. Metab. 22, 1148 (1962)

139) Weichselbaum, T.E.; Am. J. Clin. Path. 16, 40 (1946)

140) Weidinger, H., Wiest, W.: Modellvorstellung zur Wirkung betasympathomimetischer Substanzen; Z. Geburtsh. Perinat. 177, 223 - 232 (1973)

141) Weidinger, H., Mohr, D.; In: Dudenhausen / Saling; Perinat. Medizin IV, 387 - 389, Thieme, Stuttgart (1973)

142) Wu, B., Kikkawa, Y., Orzalesi, M.M., Motoyama, E.K., Kaibara, M., Zigas, C.J., Cook, C.D.; Biolog. Neonate 22, 161 (1973)

143) Wyszogrodski, I., Taeusch, H.W. jr., Avery, M.E.; Am. J. Obstet. Gynec. 119, 1107 (1974)

144) Zahn, V.: Tokolyse mit einem Th 1165 a-Dosier-Aerosol; Z. Geburtsh. u. Frauenheilk. 33, 818 (1973)

145) Zander, J., von Münstermann, A.M.; Klin. Wschr. 34, 944 (1956)

Meinem verehrtem Doktorvater,
Herrn Priv. Doz. Dr. R. Goebel
möchte ich für die Überlassung des Themas danken.

Mein Dank gilt weiterhin dem Direktor der I. Frauenklinik der Universität München,
Herrn Prof. Dr. J. Zander
für die Möglichkeit, meine Arbeit an seinem Hause durchzuführen.

Desweiteren bedanke ich mich bei
Herrn Prof. Dr. Dr. E. Kuss
für die Bereitschaft, in seinem Laboratorium arbeiten zu dürfen und bei den MTAs
Frau H. Jennen und Frau R. Joswig
für die tatkräftige und außerordentlich hilfreiche Unterstützung während der praktischen Tätigkeit im Labor.

Lebenslauf

Am 25. Januar 1954 wurde ich als Sohn des Malermeisters Georg Dietrich und seiner Ehefrau Viktoria, geb. Münch, in Traunstein geboren.

Schulen:	1960 - 1964	Volksschule in Grassau/Chiemgau
	1964	Eintritt in das Humanistische Gymnasium der Benediktiner Schäftlarn
	1973	Abschluß der Schulbildung durch die Reifeprüfung
Studium:	1973 - 1979	Studium der Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München
	15.11.1979	Bestehen des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
Privat:	13.10.1977	Geburt meines Sohnes Armin Christoph Georg
	13.04.1978	Heirat mit meiner Ehefrau Gisela, geb. Kramer

Beruf: Vom 1.12.1979 bis 6.01.1981 war ich als chirurgischer Assistent im Kreiskrankenhaus Prien am Chiemsee tätig.

6.01.1981 Einberufung zum Grundwehrdienst als Stabsarzt